

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 juin 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/058383 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61L 27/34, 24/04, A61F 2/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/003218

(22) Date de dépôt international :
14 décembre 2004 (14.12.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0314695 15 décembre 2003 (15.12.2003) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
COUSIN BIOTECH [FR/FR]; 8, rue de l'Abbé Bonpain,
F-59117 Wervicq-Sud (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : **SOLECKI, Gilles** [FR/FR]; 106, rue de Cohem, F-59390 Lyz lez Lannoy (FR).

(74) Mandataire : **THINAT, Michel**; Cabinet Madeuf-Viard,
56A, rue du Faubourg Saint Honoré, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ADHESIVE TEXTILE IMPLANT FOR PARIETAL REPAIR

(54) Titre : IMPLANT TEXTILE ADHESIF DE REFECTION PARIETALE

(57) Abstract: The invention relates to an adhesive textile implant for parietal repair, which is used in the field of reconstructive surgery. According to the invention, the implant consists of a biocompatible textile structure comprising a coating or impregnation of a water-soluble biocompatible polymer composition having adhesive properties that remain when one such implant is placed in the tissues of the organism. The invention is suitable for use as a hernia repair implant, neurological patch, etc.

(57) Abrégé : L'invention concerne un implant textile adhésif de réfection pariétale, utilisé dans le domaine de la chirurgie réparatrice. Selon l'invention, l'implant est composé d'une structure textile biocompatible comprenant une enduction ou une imprégnation d'une composition polymérique biocompatible hydrosoluble aux propriétés adhésives persistantes lorsqu'un tel implant est placé dans les tissus de l'organisme. Applications : implant de réparation herniaire, patchs neurologiques, etc...



WO 2005/058383 A2

« Implant textile adhésif de réfection pariétale »

La présente invention s'inscrit dans la technique des implants chirurgicaux implantables en textiles adhésifs destinés à la réfection pariétale de l'organisme humain. Les applications relèvent aussi bien du domaine du traitement des hernies et éventrations abdominales, que du traitement des incontinences urinaires et prolapsus vaginaux et rectaux, des plasties de la dure-mère rachidienne et cérébrale par des patchs, des plasties du péricarde et des réparations des tissus mous en orthopédie.

Jusqu'à présent les implants chirurgicaux de réfection pariétale sont fixés soit par agrafage, soit par sutures, soit par collage. La fixation est réalisée par le chirurgien à l'aide d'un dispositif médical indépendant : agrafeuse, fils, pulvérisateur.

Il est possible de ne pas fixer l'implant, mais le risque de mobilité de l'implant pariétal est alors élevé.

Les agrafes, comme le décrit la demande internationale de brevet WO 03/034925, ou les sutures chirurgicales, offrent une bonne fixation de l'implant sur les tissus, qu'elles soient biocompatibles, résorbables ou non.

Cependant, l'agrafage reste traumatique, une terminaison nerveuse pouvant être pincée et des douleurs post-opératoires parfois ressenties. Des adhérences secondaires peuvent apparaître sur les agrafes, surtout pour les plaques d'éventration placées en intra-péritonéal.

De plus, la réalisation des points de suture a l'inconvénient d'être une opération longue.

Les adhésifs chirurgicaux pour coller un implant aux tissus humains, comme les colles à base de fibrine et à base de cyanoacrylate, sont déjà connus.

Les adhésifs à base de fibrine, totalement biodégradables, ne sont que très peu adhésifs par rapport aux colles cyanoacrylates. Les colles à base de fibrine sont appliquées par le chirurgien sur l'implant et

demandent une préparation préalable longue et contraignante pour l'infirmière de bloc opératoire.

Les colles à base de cyanoacrylate ont un pouvoir d'adhésion fort, mais nécrosent les tissus vivants ou les brûlent par réaction exothermique. La rapidité de durcissement de la cyanoacrylate est un obstacle dans l'utilisation, le repositionnement de la plaque après contact n'étant plus possible. La biocompatibilité n'est pas prouvée, la réaction de durcissement exothermique dégageant certaines molécules toxiques.

Le principal désavantage de ces colles reste la difficulté du dosage et d'application au moment de l'emploi, la colle devant être déposée sur la plaque, dans les conditions d'intervention en bloc opératoire.

L'invention consiste en un implant chirurgical textile de réfection pariétale dont les propriétés d'adhésivité varient avec l'environnement du produit. L'implant est décliné, sans que ces exemples soient limitatifs, en une plaque de réfection des hernies, en un patch pour la plastie de la dure-mère, en un implant gynécologique imprégné d'adhésif biocompatible.

Sous emballage, l'adhésif biocompatible dont est revêtu l'implant est inactif. Une fois dans l'organisme, les propriétés adhésives du revêtement sont activées lors de la pose sur les tissus internes par le chirurgien. En effet, l'action simultanée de la force de pression que le chirurgien exerce sur l'implant combinée à l'humidité des tissus active les propriétés adhésives de la composition polymérique bioadhésive enduite sur le textile ou imprégné dans le textile composant l'implant.

La composition polymérique bioadhésive utilisée est une composition polymérique hydrosoluble possédant une aptitude à faire adhérer l'implant, de façon repositionnable, sur les tissus de l'organisme humain uniquement sous l'action conjuguée d'une force de pression et de molécules d'eau.

Ce bio adhésif est avantageusement un adhésif sensible à la pression ou adhésif P.S.A. (Pressure Sensitive Adhésive).

De préférence, le bio-adhésif utilisé comprend de la
5 polyvinylpyrrolidone (P.V.P.), polymère possédant ces propriétés adhésives particulières.

Dans l'environnement tissulaire interne de l'organisme humain, caractérisé par la présence d'eau et de forces de pression exercées par les viscères ou les muscles, les
10 propriétés adhésives de tels adhésifs ont une action persistante et efficace tout en autorisant le repositionnement de l'implant par préhension de ce dernier par le chirurgien.

Les propriétés d'adhésivité peuvent éventuellement
15 être ajustées par ajout en proportion choisie de polyéthyléneglycol (P.E.G.).

En effet, il a été découvert que le P.E.G fait baisser la viscosité dynamique de la solution, joue un rôle de plastifiant et permet la formation d'une structure « en
20 échelle » entre les chaînes de P.V.P et de P.E.G grâce à leurs sites hydrophiles, ce qui apporte de la souplesse à l'implant.

Aussi, la polyvinylpyrrolidone avec présence ou non de polyéthyléneglycol qui fait partie des adhésifs sensibles à
25 la pression peut également être utilisé.

Comme exemple de proportion, avec une P.V.P de masse moléculaire 10^6 grammes par mole et un P.E.G de masse moléculaire 400 grammes par mole, la proportion idéale permettant d'obtenir le mélange le plus adhérent est 64
30 pour cent de P.V.P pour 36 pour cent de P.E.G (proportions massiques), à un taux d'humidité relative de 50 à 65 %. La viscosité du mélange peut être contrôlée grâce à la quantité d'eau ajoutée : la P.V.P est polaire et très soluble dans l'eau.

35 Au delà des 36 %, plus on augmente en proportion le P.E.G, plus l'adhérence est limitée. Cependant, pour diminuer le coût d'une composition polymérique bioadhésive

comprenant de la PVP et éviter une trop grande rigidité de celle-ci, la quantité de P.E.G ne doit pas être trop faible. Les tests de viscosité, mesurés par contrainte de cisaillement sur viscomètre Mettler, indiquent que la
5 solution aqueuse de P.V.P et P.E.G est rhéofluidifiante et présente un caractère thixotrope.

La solution idéalement obtenue est suffisamment fluide pour être appliquée, mais aussi suffisamment visqueuse pour ne pas fuser, car sa viscosité reste constante.

10 Le collage de l'implant comportant les adhésifs précités se crée par apparition de liaisons chimiques de type Van Der Waals ou par des liaisons hydrogènes, et non par des liaisons de covalence. Les liaisons covalentes sont fortes et ne permettent pas le repositionnement facile de
15 l'implant par le chirurgien, s'il le souhaite alors que les liaisons faibles engendrés par ces adhésifs sont suffisantes pour le maintien fixe de l'implant sur des tissus subissant des contraintes, tout en permettant le repositionnement de l'implant.

20 L'imprégnation des implants chirurgicaux textiles dans une solution aqueuse de polymère ou de polymères bio-adhésifs ainsi décrite est réalisée en salle blanche.

La structure textile de l'implant est par exemple constituée de polypropylène ou de polyester, tricoté, tissé
25 ou non-tissé.

Afin de favoriser la recolonisation cellulaire permettant aux tissus de l'organisme d'intégrer et de se reconstruire à travers la structure textile de l'implant, celui-ci présente une structure poreuse.

30 L'invention évite au chirurgien ou à ses assistants la délicate phase opératoire d'enduction et de dosage de colle sur l'implant, en bloc opératoire, juste avant la pose, puisque la composition polymérique est déjà imprégnée sur l'implant, à l'état non actif dans un environnement
35 ambiant.

L'implant est déjà prêt à être inséré et collé dans l'organisme du patient et développera ses propriétés avantageuses lors de sa mise en place sur les tissus.

L'invention a l'avantage d'être un implant bio-adhésif
5 atraumatique de fixation rapide et facilement repositionnable au moment de la pose par le chirurgien.

Dans un mode particulier de réalisation, le bio-adhésif est composé de polyvinylpyrrolidone.

La polyvinylpyrrolidone, composant le bio-adhésif,
10 évite la nécrose ou la brûlure des tissus. De plus, la dégradation de l'agent bio-adhésif laisse place à la fibrose en quelques semaines.

L'implant chirurgical comprend un textile biocompatible et au moins une composition polymérique
15 biocompatible qui est hydrosoluble et possédant une aptitude à faire adhérer l'implant sur les tissus de l'organisme humain, uniquement sous l'action conjuguée d'une force de pression et de molécules d'eau, de façon repositionnable.

20 La composition polymérique comprend très avantageusement un adhésif polymérique de la famille des adhésifs sensibles à la pression.

La composition polymérique biocompatible est imprégnée sur au moins une partie de l'implant ou enduit sur au moins
25 une des surfaces de l'implant.

La composition polymérique biocompatible auto-adhésive peut être mélangée à des agents pharmaceutiques actifs (antibiotiques, anticancéreux, autocoagulant par exemple).

La composition polymérique peut comprendre de la
30 polyvinylpyrrolidone (P.V.P.), et, peut comprendre, en variante, un mélange de la polyvinylpyrrolidone (P.V.P.) et de polyéthyléneglycol (P.E.G.) qui peut avantageusement remplacer la P.V.P utilisée seule.

Dans une variante de conception, la composition
35 polymérique peut comprendre de la carboxyméthylcellulose (C.M.C.).

Il est possible d'utiliser, comme composition polymérique, un mélange de polymères constitué de carboxyméthylcellulose (C.M.C.) et de polyéthyléneglycol (P.E.G.).

5 La composition polymérique biocompatible auto-adhésive peut également comprendre un copolymère composé de monomères faisant partie de la famille des acrylates et de monomères sélectionnés pour conférer une solubilité dans l'eau au polymère biocompatible auto-adhésif.

10 Le monomère acrylate peut être choisi dans la classe regroupant l'Octyl acrylate, le 2-Ethylhexyl acrylate, l'Isooctyl acrylate, l'Isononyl acrylate, l'Hexyl acrylate, le Butyl acrylate, et le monomère sélectionné pour conférer une solubilité dans l'eau à la composition polymérique
15 auto-adhésive est choisi dans la classe regroupant l'acide β -acryloyloxypropionique, l'acide acrylique, l'acide vinylphosphonique, l'acide méthacrylique.

La composition polymérique biocompatible auto-adhésive peut également comprendre un copolymère composé de
20 monomères faisant partie de la classe des acrylates, de monomères sélectionnés pour conférer une solubilité dans l'eau du polymère auto-adhésif, ainsi que des monomères d'Hydroxyalkyl(meth)acrylates.

Le monomère acrylate peut être choisi dans la classe
25 regroupant : l'Octyl acrylate, le 2-Ethylhexyl acrylate, l'Isooctyl acrylate, l'Isononyl acrylate, l'Hexyl acrylate, le Butyl acrylate ; le monomère sélectionné pour conférer une solubilité dans l'eau à la composition polymérique auto-adhésive peut être choisi dans la classe regroupant :
30 l'acide β -acryloyloxypropionique, l'acide acrylique, l'acide vinylphosphonique, l'acide méthacrylique ; le monomère hydroxyalkyl(meth)acrylates peut être sélectionné dans la classe regroupant : le 2-hydroxyéthyl acrylate, le 2-hydroxypropyl acrylate, le 2-hydroxyéthyl méthacrylate, le
35 2-hydroxypropyl méthacrylate.

Parmi différents mode de fabrication, le premier possible est de réaliser l'invention par la technique de

l'imprégnation : la composition polymérique biocompatible est imprégnée au cœur de l'implant chirurgical textile, par trempage de la structure dans une solution aqueuse dans au moins un polymère biocompatible, pendant quelques secondes.

- 5 L'implant est ensuite suspendu en étuve pendant 24 heures au moins, à une température de 50° Celsius.

Dans un second mode de réalisation possible, l'invention est réalisée par enduction d'une solution aqueuse d'au moins un polymère.

- 10 Dans un exemple non limitatif de réalisation, la solution aqueuse d'au moins un polymère contient pour 100 grammes d'eau déminéralisée 165 grammes de P.V.P de grade K30 (masse moléculaire entre 44 et 58 kilogrammes par mole) et 19 grammes de P.E.G de masse moléculaire 400 grammes par
15 mole.

Le séchage de l'implant ainsi obtenu se fait à plat, en étuve à 50° Celsius, pendant 24 heures au moins. On obtient un film d'au moins un polymère déposé en surface des fibres de l'implant.

- 20 Il va de soi que de nombreuses variantes peuvent être apportées, notamment par substitution de moyens techniques équivalents, sans sortir pour cela du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Implant chirurgical, comprenant un textile et une composition polymérique biocompatible, caractérisé en ce que la composition polymérique est hydrosoluble et possède une aptitude à faire adhérer l'implant, de façon repositionnable, sur les tissus de l'organisme humain uniquement sous l'action conjuguée d'une force de pression et de molécules d'eau.
2. Implant selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition polymérique biocompatible comprend au moins un adhésif appartenant au groupe des adhésifs sensibles à la pression (PSA : Pressure Sensitive Adhésives)
3. Implant selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la composition polymérique biocompatible est imprégnée sur au moins une partie de l'implant.
4. Implant selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la composition polymérique biocompatible adhésive est enduite sur au moins une des surfaces de l'implant.
5. Implant selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la composition polymérique biocompatible auto-adhésif est mélangée à des agents pharmaceutiques actifs.
6. Implant selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la composition polymérique comprend de la polyvinylpyrrolidone (P.V.P.).
7. Implant selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la composition polymérique comprend un mélange de polyvinylpyrrolidone (P.V.P.) et de polyéthylèneglycol (P.E.G.).
8. Implant selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la composition polymérique comprend de la carboxyméthylcellulose (C.M.C.).

9. Implant selon la revendication 8, caractérisé en ce que la composition polymérique comprend de la carboxyméthylcellulose (C.M.C.) mélangée avec du polyéthylèneglycol (P.E.G.).

5 10. Implant selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la composition polymérique biocompatible auto-adhésive est un copolymère comprenant des monomères faisant partie de la famille des acrylates et
10 de monomères sélectionnés pour conférer une solubilité dans l'eau au polymère biocompatible auto-adhésif.

11. Implant selon la revendication 10, caractérisé en ce que le monomère acrylate est choisi dans la classe regroupant l'Octyl acrylate, le 2-Ethylhexyl acrylate, l'Isooctyl acrylate, l'Isononyl acrylate, l'Hexyl acrylate,
15 le Butyl acrylate, et que le monomère sélectionné pour conférer une solubilité dans l'eau au polymère auto-adhésif est choisi dans la classe regroupant l'acide β -acryloyloxypropionique, l'acide acrylique, l'acide vinylphosphonique, l'acide méthacrylique.

20 12. Implant selon l'une des revendication 10 et 11, caractérisé en ce que la composition polymérique auto-adhésive comprend en outre des monomères d'Hydroxyalkyl(meth)acrylates.

25 13. Implant selon la revendication 12, caractérisé en ce que le monomère hydroxyalkyl(meth)acrylates est sélectionné dans la classe regroupant : le 2-hydroxyéthyl acrylate, le 2-hydroxypropyl acrylate, le 2-hydroxyéthyl méthacrylate, le 2-hydroxypropyl méthacrylate.